

Krótkoterminowa profilaktyka krwawień u chorego na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem — opis przypadku

Short-term bleeding prophylaxis in a patient with severe haemophilia A with inhibitor — case report

Joanna Zdziarska¹, Aleksander B. Skotnicki¹

¹Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Streszczenie

Opis dotyczy 28-latka chorego na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem z zaawansowaną artropatią hemofilową. U pacjenta wdrożono krótkoterminową profilaktykę krwawień za pomocą koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC), aby umożliwić rehabilitację układu ruchu. Po łącznie niemal 14 miesiącach profilaktycznego stosowania aPCC w dawce 65–77 j./kg (w większości w ramach badania klinicznego) w połączeniu z intensywną rehabilitacją uzyskano znaczną poprawę kliniczną (zmniejszenie dolegliwości artropatycznych, zwiększenie aktywności fizycznej, powrót do pracy zawodowej).

Słowa kluczowe: hemofilia, inhibitor czynnika VIII, profilaktyka, aPCC

J. Transf. Med. 2015; 8: 12–15

Summary

A 28-year old severe haemophilia A patient, with factor VIII inhibitor and advanced haemophilic arthropathy is described. He was subjected to short-term prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate (aPCC) in order to enable physiotherapy. After a total of almost 14 months of prophylaxis (mostly within a clinical study) in combination with intensive physiotherapy, a significant clinical improvement was obtained (reduction of joint pain and stiffness, increase in physical activity, return to work).

Key words: haemophilia, factor VIII inhibitor, prophylaxis, aPCC

J. Transf. Med. 2015; 8: 12–15

Wstęp

Leczenie profilaktyczne jest postępowaniem z wyboru w przypadku ciężkiej hemofilii. Pozwala ono na uniknięcie lub zahamowanie postępu artropatii, zmniejszenie liczby samoistnych krwawień lub ich całkowitą eliminację, jak również poprawę jakości życia pacjentów. W hemofilii

niepowikłanej inhibitorem stosuje się w tym celu koncentraty czynnika VIII lub IX w odpowiedniej dawce i schemacie wstrzyknięć oraz pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad chorymi na wrodzone skazy krwotoczne. Optymalnym postępowaniem, umożliwiającym uniknięcie większości powikłań hemofilii, jest wdrożenie profilaktyki u każdego dziecka chorego na ciężką hemofilię

Adres do korespondencji: lek. Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: joannaz@patio.strefa.pl

A lub B w ciągu pierwszych lat życia. W przypadku pacjentów dorosłych z zaawansowaną artropatią hemofilową profilaktyka wtórna poprawia komfort życia, pozwala na zwiększenie aktywności życiowej oraz zmniejsza dolegliwości bólowe spowodowane zwyrodnieniem stawów. Ponadto chroni przed innymi krwawieniami (lub ogranicza ich następstwa): domięśniowymi, z przewodu pokarmowego czy śródczaszczkowymi [1, 2].

Pojawienie się inhibitora czynnika VIII lub IX jest poważnym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii, często uniemożliwiającym stosowanie koncentratu czynnika VIII/IX. W leczeniu i profilaktyce krwawień wykorzystuje się wówczas tzw. preparaty omijające inhibitor: rekombinowany aktywny czynnik VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) oraz koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*). Pojawienie się inhibitora znacząco zmniejsza komfort leczenia i jego skuteczność oraz wielokrotnie podnosi koszt terapii. U każdego chorego na hemofilię z istotnym klinicznie inhibitorem należy podjąć próbę eliminacji przeciwciał za pomocą terapii polegającej na długotrwałym, codziennym podawaniu dużych dawek koncentratu czynnika VIII/IX. Może to bowiem doprowadzić do odzyskania tolerancji immunologicznej wobec egzogenego czynnika krzepnięcia. Terapia ta, zwana indukcją immunotolerancji (ITI, *immune tolerance induction*), w części przypadków okazuje się jednak nieskuteczna [2, 3].

W przeciwieństwie do hemofilii niepowikłanej inhibitorem monitorowanie leczenia krwawień oraz ocena skuteczności profilaktyki opierają się wyłącznie na danych klinicznych. Przy obecnym stanie wiedzy nie można oceniać laboratoryjnie odpowiedzi na preparaty omijające. Doświadczenie kliniczne uczy, że skuteczność tych preparatów u poszczególnych pacjentów jest różna i że może się zmieniać w ciągu życia [4]. W związku z tym przy wyborze preparatu omijającego inhibitor należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę jego indywidualną skuteczność u danego pacjenta w ostatnim okresie życia. Przed zaplanowaniem zabiegów i leczenia poważnych krwawień trzeba zawsze zabezpieczyć odpowiednią ilość obu leków.

Opis przypadku

Do Poradni Kliniki Hematologii zgłosił się 28-letni mężczyzna chory na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem, nieobjęty dotychczas opieką hematologiczną. Hemofilię rozpoznano u niego w 2. roku życia w ośrodku referencyjnym w War-

szawie, do którego został skierowany z powodu nadmiernej tendencji do siniaczenia oraz znacznego przedłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). W rodzinie pacjenta nie stwierdzano innych przypadków hemofilii. Krwawień do stawów doświadczał średnio 1–2 razy w miesiącu, prawie wyłącznie do stawów kolanowych (w przeszłości również do stawów skokowych i łokciowych). Do tej pory nie korzystał z leczenia domowego, nie potrafił samodzielnie podawać koncentratów czynników krzepnięcia, a krwawienia leczył z opóźnieniem (zgłaszał się w tym celu do najbliższego szpitala). Większość krwawień do stawów pozostawała nieleczona (pacjent przez kilka dni był unieruchomiony w domu, ograniczał aktywność fizyczną). Do szpitala udawał się jedynie w przypadku bardzo silnego bólu stawu (kilka razy w roku).

W 27. roku życia mężczyzna został zaproszony do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w celu wykonania badania w kierunku inhibitora czynnika VIII w ramach prowadzonego wówczas w Polsce programu przesiewowego. Badanie wykazało obecność inhibitora czynnika VIII w mianie 11 jednostek Bethesda (jB.). Nigdy wcześniej nie robił badań w tym kierunku, jednak przyznał, iż od około roku leczenie krwawień koncentratem czynnika VIII odczuwa jako nieskuteczne. Od czasu stwierdzenia inhibitora w leczeniu krwawień u pacjenta stosowano rFVIIa, nadal doraźnie w szpitalu rejonowym, do którego zgłaszał się w razie większych krwawień. Otrzymywał wówczas najczęściej tylko 1 dawkę leku. Do przyjazdu do Poradni (oddalonej o ok. 130 km od miejsca zamieszkania) nakłonił go lekarz z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Chciał, żeby objęto chorego opieką, ustalono zalecenia dotyczące dalszego postępowania oraz zakwalifikowano go do ITI.

Pacjent skarżył się na występujące codziennie uciążliwe bóle stawów kolanowych i skokowych, znaczną sztywność poranną stawów, bardzo ograniczoną sprawność (trudności z wykonywaniem codziennych czynności, chodzeniem, nawet stanem przez dłuższy czas w miejscu). Z powodu postępującego ograniczenia funkcji stawów oraz bólu nie był w stanie dłużej wykonywać pracy zawodowej (ślusarz), od kilku miesięcy przebywał na zwolnieniu.

Chorego objęto leczeniem domowym, zlecono podawanie preparatów omijających w odpowiednich dawkach przez pielęgniarkę środowiskową (7 mg rFVIIa co 2–3 godz. lub 5000 j. aPCC co 8–12 godz., aż krwawienie ustąpi; mc. 77 kg), wstępnie prze-

szkolono w zakresie samodzielnego wykonywania wkluc. Wydano skierowanie do Kliniki Stomatologii w celu rozpoczęcia sanacji jamy ustnej. Zalecono też stosowanie siarczanu glukozaminy w dawce 1500 mg/dobę oraz zaplanowano rehabilitację układu ruchu. Do Narodowego Centrum Krwi wysłano prośbę o zgodę na rozpoczęcie u pacjenta ITI, jednak uzyskano odpowiedź odmowną z powodu braku możliwości zabezpieczenia wystarczającej ilości koncentratu czynnika VIII.

Badania laboratoryjne wykonane podczas pierwszej wizyty w Poradni potwierdziły ciężką hemofilię (aktywność czynnika VIII < 1%, aktywność czynnika von Willebranda — 147%) oraz obecność inhibitora czynnika VIII w mianie 6 jB. Parametry morfologii krwi obwodowej oraz stężenie ferrytyny i aminotransferaz były prawidłowe. Wykryto obecność przeciwciał anti-HCV, jednak w kolejnym badaniu wykluczono przewlekłe zapalenie wątroby typu C [nie stwierdzono RNA wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*)]. Antygen HBs był ujemny, wykryto przeciwciała anti-HBs w dużym mianie po przebytych szczepieniu (wykluczono przebyte zapalenie wątroby typu B; nie stwierdzono przeciwciał anti-HBc). Pacjent był leczony pantoprazolem z powodu refluksu żołądkowo-przelykowego oraz ramiprylem z powodu nadciśnienia tętniczego, poza tym nie zgłaszał istotnych chorób.

W kolejnych miesiącach wykonano ekstrakcje 5 zębów (w trybie ambulatoryjnym, podczas łącznie 3 zabiegów). Pierwsze 2 zabiegi przeprowadzono w osłonie rFVIIa w dawce 7 mg (3 dawki co 3 godz.), a 3. w osłonie 5000 j. aPCC (2 dawki co 8 godz.). Za każdym razem ekstrakcje robiono w ciągu godziny od podania 1. dawki preparatu omijającego. Pacjent stosował doustnie kwas traneksamowy w dawce 1000 mg co 8 godz. przez 7 dni (1. dawka rano w dniu ekstrakcji).

Chory nauczył się samodzielnie podawać preparaty w warunkach domowych i prawidłowo je dawkował. W jego ocenie w leczeniu krwawień do stawów oraz po ekstrakcjach zębów aPCC był znacznie skuteczniejszy niż rFVIIa. Z tego powodu w dalszym toku obserwacji pacjent stosował w leczeniu domowym wyłącznie aPCC. Z uwagi na znaczne ograniczenie codziennych aktywności zaplanowano rehabilitację układu ruchu: zalecono podawanie 5000 j. aPCC (65 j./kg) co 2. dzień rano w czasie całego turnusu. Po 6 tygodniach fizjoterapii (kinezyterapia, krioterapia stawów kolanowych oraz zabiegi z wykorzystaniem pola magnetycznego), w czasie których nie wystąpiły żadne krwawienia, pacjent odczuł niewielką, ale zauważalną

w codziennym funkcjonowaniu poprawę w zakresie wydolności stawów kolanowych. Kontynuację rehabilitacji zaplanowano bez profilaktycznego zabezpieczenia preparatem omijającym inhibitor (z uwagi na braki preparatów w kraju), jednak w 2. tygodniu ćwiczeń doszło do krwawienia do stawu kolanowego, które spowodowało przerwanie zabiegów. Po 2 miesiącach wznowiono rehabilitację; w 1. tygodniu pacjent stosował 5000 j. aPCC co 2. dzień (bez krwawień), w 2. tygodniu — rFVIIa w dawce 7 mg co 2. dzień (doszło do krwawienia do stawu skokowego i niedługo potem do kolano-owego, należy jednak zauważyć, iż z uwagi na braki preparatów zalecona dawka rFVIIa była zbyt mała).

Pacjent nadal odczuwał nasiloną sztywność poranną stawów, dokuczliwe bóle obu stawów kolanowych oraz prawego stawu skokowego. Podjął próbę powrotu do pracy, ale nie był w stanie pozostawać w pozycji stojącej przez wymagany czas. Konsultujący ortopeda zakwalifikował go do protezoplastyki obu stawów kolanowych. Ze względu na brak możliwości zabezpieczenia do operacji wystarczającej ilości preparatów omijających rozważano inne możliwości: synowektomię izotopową [badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nie wykazało przerośniętej błony maziowej, uwidoczniono zaś całkowite zniszczenie chrząstek stawowych oraz cechy martwicy podchrzęstnej] lub wstrzyknięcia kwasu hialuronowego do stawów (koszt okazał się zbyt wysoki dla pacjenta przy wątpliwej spodziewanej skuteczności). Zamiast glukozaminy zalecono preparat kolagenu.

Miano inhibitora oznaczone po zakończeniu rehabilitacji było zbliżone do wyjściowego (5 jB.). Pacjent wykazywał chęć kontynuacji fizjoterapii oraz intensywnego, prawidłowego leczenia wszystkich krwawień w warunkach domowych (o ile preparaty będą dostępne). Stosował się do wszystkich zaleceń i pozostawał w regularnym kontakcie z Poradnią. W połowie 2011 roku zaproponowano mu udział w badaniu klinicznym aPCC firmy Baxter [badanie PROOF, preparat FEIBA-NF (*activated prothrombin complex concentrate, nanofiltrated*); nr protokołu: 090701] [5]. Chory wyraził świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu, został zakwalifikowany i w wyniku randomizacji przydzielony do grupy leczonej profilaktycznie. Zalecono podawanie 5652 j. FEIBA-NF co 2. dzień (77 j./kg; mc. 73 kg) oraz wydano zalecenia dotyczące leczenia ewentualnych krwawień. W ciągu roku prowadzenia profilaktyki w takiej dawce wystąpiły 2 krwawienia dostawowe (do prawego i lewego stawu kolanowego, oba samoistne, leczone odpowiednio 1 i 2 dodatkowymi

dawkami FEIBA-NF po 6360 j.). Innych krwawień nie było. Chory kontynuował rehabilitację według wskazań fizjoterapeuty, wrócił do pracy, znacznie zwiększył swoją codzienną aktywność, wziął nawet udział w letnim obozie żeglarskim zorganizowanym przez stowarzyszenie pacjentów. Zauważył wyraźną poprawę funkcji obu stawów kolanowych, zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz sztywności kolan i prawego stawu skokowego. Miano inhibitora z wyjściowego 3,1 jB. spadło do 1,1 jB.

Po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym pacjent powrócił do leczenia na żądanie. Liczba krwawień dostawowych była taka jak przed rozpoczęciem profilaktyki (średnio 2 w miesiącu, głównie do stawów kolanowych i prawego łokcia), jednak dzięki wczesnemu leczeniu w warunkach domowych prawidłowymi dawkami aPCC (1–2 dawki po 6000 j. co 8–12 godz.) krwawienia skutecznie i szybko opanowywano oraz w znacznie mniejszym stopniu wpływały one na komfort życia pacjenta.

Chory został zakwalifikowany do ITI zgodnie z Narodowym Programem Leczenia Hemofilii na lata 2012–2018 i obecnie jest w trakcie procedury. Wyjściowe miano inhibitora wynosiło 1,5 jB. Schemat ITI obejmuje codziennie podawanie około 100 j./kg koncentratu czynnika VIII (7000 j.). W razie krwawień pacjent stosuje doraźnie aPCC w takich dawkach jak poprzednio. Po wyeliminowaniu inhibitora zostanie objęty bezterminową profilaktyką wtórną oraz zakwalifikowany do protezoplastyki stawów kolanowych.

Podsumowanie

Okresowa profilaktyka krwawień u opisanego pacjenta przyniosła wymierne korzyści kliniczne, do których należały: poprawa funkcji stawów w wyniku rehabilitacji, zmniejszenie bólu i sztywności porannej stawów objętych zaawansowaną artropatią hemofilową, zwiększenie aktywności życiowej, powrót do pracy zawodowej. Oba schematy profilaktyki przy użyciu aPCC (dawka 65 j./kg co 2. dzień rano, następnie w ramach badania klinicznego dawka 77 j./kg co 2. dzień rano) okazały się skuteczne i nie powodowały działań niepożądanych. Nie stanowiły dla pacjenta nadmiernego obciążenia pomimo dużej objętości preparatu i konieczności częstych wkluć (nie pominął ani jednej dawki profilaktycznej). Co istotne, po łącznie niemal 14 miesiącach profilaktyki aPCC nie doszło do zwiększenia miana inhibitora czynnika VII (miano wyjściowe — 6 jB., końcowe — 1,1 jB.).

Pacjent był bardzo zadowolony z efektów. Bez wahania zgodził się na protokół ITI, wymagający

codziennych infuzji dużych dawek czynnika VIII; zależy mu na możliwości stałego leczenia profilaktycznego oraz wykonaniu niezbędnych operacji stawów.

Profilaktyka krwawień, będąca standardem leczenia w hemofilii niepowikłanej inhibitorem, jest znacznie trudniej dostępna w przypadku chorych, u których doszło do wytworzenia inhibitora czynnika VIII/IX. Główne czynniki ograniczające to bardzo wysoki koszt terapii, mniejsza skuteczność oraz krótszy czas półtrwania preparatów omijających inhibitor w stosunku do koncentratów czynnika VIII/IX. Jakość życia chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem jest znacznie niższa niż tych bez inhibitora, co wynika głównie z szybszego postępu artropatii oraz gorszego dostępu do leczenia i planowych operacji. Leczenie krwawień jest bardziej uciążliwe dla pacjenta nie tylko z uwagi na mniejszą skuteczność, lecz także konieczność częstszych infuzji. Zapewnienie możliwości profilaktyki krótkoterminowej chorym z inhibitorem, oczekującym na ITI, będącym w trakcie tej procedury lub po stwierdzeniu jej nieskuteczności, może istotnie wpłynąć na jakość ich życia. Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki przy użyciu aPCC potwierdzają wyniki badań klinicznych z udziałem grup liczących 16–36 pacjentów, w tym dzieci [5–7].

Piśmiennictwo

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 537–564.
2. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. i wsp. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1–47.
3. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 565–579.
4. Berntorp E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 3–10.
5. Antunes S.V., Tangada S., Stasishyn O. i wsp. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA-NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 65–72.
6. Ewing N., Escuriola-Ettingshausen C., Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2015; doi: 10.1111/hae.12602.
7. Stasishyn O., Antunes S., Mamonov V. i wsp. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA-NF Prophylaxis Study. *Haemophilia* 2014; 20: 644–50.